

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THESE

870

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Louis CHENILLEAU

Né le 1^{er} Janvier 1936 à BOULOGNE-BILLANCOURT (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le 24 JUIN 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES TUMEURS EXTRA-PANCREATIQUES
HYPOGLYCEMIANTES

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1963

T H E S E

N°

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Louis C H E N I L L E A U
Né le 1er janvier 1936 à BOULOGNE-BILLANCOURT
(Seine)

--

Présentée et soutenue publiquement

le

24 JUIN 1963

--

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS.

EXTRA-PANCREATIQUES

HYPOGLYCEMIANTES

Président de Thèse : Monsieur de GENNES
(professeur)



DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS VI°
1963

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR CORDIER (G)

2e ASSESSEUR CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactér. et vir.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BÓUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de- Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E).
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L).
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgi- cale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ COUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS
	{ pr.s. ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSET (F)

	MM.
Anatomie pathologique	{ CHOMETTE (G) { GUYGOU (Ch)m.conf. { NEZELOFF (Ch.) { ORCEL (L) { PAILLAS (J)
Anesthésiologie	{ KERN (E.) { VOURC'H (G) { BARBIER (P) { CHRISTOL (D)
Bactériologie	{ Le MINOR (L) { TOURNIER (P)
Biochimie médicale	{ BAULIEU (Et)m.conf. { BOURILLON (R) { CARTIER (P) { DREYFUS (J.Cl.) { GONNARD (P) { KRUH (J) { JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	{ PLAS -(F)
Carcinologie	{ BOIRON (M) { DENOIX (P) { MATHE (G) { SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J) { DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-LEBARD (G) { BESSIS (M)
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G) { DAUSSET (J) { DUHAMEL (G)
Histologie	{ COUJARD (R)pr.s.ch. { MAROIS (M) { RACADOT (J)
Hydrologie	{ BESANÇON (F) { CORNET (A)
Hygiène	{ BOYER (J)pr.s.ch. { BLANCHER (G) { CORRE-HURST (Mme L) { SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R) { DUPONT (V)

	MM.
Médecine légale	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	(ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
	(MORIN (P)
Obstétrique	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
	(DEBAIN (J)
Oto-rhino-laryngologie	(PIALOUX (P)
	(GOLVAN (Y)
Parasitologie	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
	(DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(GAUDART-d'ALLAINES
	(Cl.de)
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale.....

(NATALI (J)
(PELLERIN (D)
(PERROTIN (J)
(ROBERT (H)
(THOMERET (G)

Pathologie exotique

(SCHNEIDER (J)
(BENHAMOU (J.P.)
(BERTHAUX (P)
(BOIVIN (P)
(CROSNIER (J)
(HARTMANN (L)
(LOEPER (J)
(MAURICE (J)
(MIKOL (Cl)
(RICHT (G)

Pathologie expérimentale.....

(AUSSANNAIRE (M)
(BOUVIER (J)
(BOUVRAIN (Y)
(BRICAIRE (H)
(BRISSAUD (H)
(BROCARD (H)
(BUGE (A)
(CATINAT (J)
(CHRETIEN (J)
(COBLENTZ (B)
(CONTAMIN (F)
(CORY (C)

Pathologie médicale

(ETIENNE (J.P)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAROCHE (Cl)
(LESOBRE (R)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NICK (J)
(ROYER (P)
(TOURNEUR (R)
(WOLFROMM (R)

Pédiatrie-Puériculture

(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
Pharmacologie	(VIALATTE (J)
	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M)m.conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
	(MEYER (A)
Psychiatrie	(RENAULT (P)
	(PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P)
	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
Rhumatologie	(LAPRESLE (J)
	(DELBARRE (F)
Stomatologie	(CERNEA (P)
	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
Urologie	(AUVERT (J)
	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM. DEBEYRE (J)
----------------	--------------------

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A)pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhinô-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE {BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE {LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	} M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

A ma Mère,

A mon Père,

Le Docteur A. CHENILLEAU

Ancien Assistant d'Electro-Radiologie
des Hôpitaux

A mes Amis

A Monsieur le Professeur de GENNES,

Professeur d'Endocrinologie à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

A Monsieur le Docteur Sylvain BLONDIN,

Membre de l'Académie Nationale de
Médecine,
Chirurgien de l'Hôpital Boucicaut,

Qui a bien voulu guider mes
premiers pas dans mes études
médicales,

Qu'il trouve ici l'expression de
tous mes remerciements.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

STAGES

Monsieur le Professeur de GENNES,
Monsieur le Professeur FEVRE,
Monsieur le Docteur BLONDIN,
Monsieur le Docteur AZERAD,
Monsieur le Professeur LENEGRE,
Monsieur le Docteur MEILLERE,
Monsieur le Professeur LELONG,
Monsieur le Professeur MARCHAL
Monsieur le Professeur E. BERNARD,
Monsieur le Professeur CASTAIGNE,
Monsieur le Professeur DEGOS,
Monsieur le Professeur MOLLARET,
Monsieur le Professeur Agrégé ROBEY,
Monsieur le Professeur DELAY,
Monsieur le Professeur COUVELAIRE,
Monsieur le Professeur AUBRY,
Monsieur le Professeur RENARD.

A Monsieur le Docteur GIBON,
Médecin Chef de l'Hôpital de Meulan,

A Monsieur le Docteur VINCENT,
Chirurgien de l'Hôpital de Meulan,

A Monsieur le Docteur DUBOC,
Médecin adjoint de l'Hôpital de Meulan,

Pour la sympathie qu'ils ont bien
voulu me témoigner pendant le temps
de mon stage interné,

Leur enseignement m'a été précieux

Qu'ils trouvent ici l'expression de
ma profonde gratitude.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TUMEURS
EXTRA-PANCREATIQUES HYPOGLYCEMIANTES

-:-:-

I. INTRODUCTION

-:-

Les syndromes d'hypoglycémie considérée comme spontanée, c'est-à-dire intervenant en dehors de toute action chirurgicale sur le pancréas endocrine, ou de toute thérapeutique insulínique, ont dans la très grande majorité des cas pour cause une prolifération, ou au moins une hyperactivité fonctionnelle du tissu langerhansien. C'est pourquoi, devant de telles manifestations d'hypoglycémie, on pense en premier lieu à la seule cause logique: l'hyperinsulinémie, donc à une origine pancréatique, habituellement tumorale.

Cependant, depuis une trentaine d'années, l'on sait que ces syndromes d'hypoglycémie spontanée peuvent également se produire en dehors de toute cause directement pancréatique, directement langerhansienne: en effet, des tumeurs siégeant loin du pancréas; souvent elles sont de localisation endothoracique (12 fois sur 39 cas publiés), et pourtant leurs conséquences biologiques, humorales, et donc cliniques, sont superposables à celles qui se produisent secondairement à une tumeur bénigne ou maligne, ou à une hyperplasie diffuse du pancréas endocrine.

Cette découverte est assez surprenante: elle faisait suite à la constatation de syndromes hypoglycémiques provoqués par le cancer primitif du foie, par certaines tumeurs des surrénales, certains séminomes

testiculaires, tels le cas rapporté par GLUZOW et BIENENGRABER, certains dysgerminomes de l'ovaire, signalés par MEYER-HOFFMANN, certains thécomes de l'ovaire, comme la malade de NEVIUS, certaines formes de pseudo-myxomes péritonéaux (ROSENFELD). Il semble que lorsque la tumeur hypoglycémiante extra-pancréatique est de nature endocrinienne, l'explication du trouble humoral provoqué doit être simplifiée. Mais que dire alors des tumeurs mésenchymateuses, généralement de localisation endothoracique, qui, elles aussi, peuvent donner lieu à une sécrétion pseudo-insulinique, ou à une consommation excessive de glycogène, bref à des circonstances étiologiques plus ou moins claires, mais génératrices d'hypoglycémie ?

Le problème a été posé à maintes reprises ces dernières années, à l'occasion d'observations qui semblent se faire plus nombreuses ou mieux dit, moins exceptionnelles, au fur et à mesure que la biologie, l'histologie, en progressant, ne méconnaissent plus ces curieuses néoformations et leurs manifestations inattendues.

Sur le conseil de nos Maîtres, et bien que ne disposant pas, nous-même, d'éléments anatomocliniques nouveaux, nous avons décidé de reprendre dans son ensemble le problème des tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques en réunissant tous les cas antérieurement publiés, et qui n'atteignent qu'à peine la quarantaine.

La question nous paraît en effet offrir un double intérêt :

l'un est dogmatique, car la pathogénie exacte de ces syndromes d'hypoglycémie d'origine tumorale extra-pancréatique conserve encore bien des incertitudes ;

l'autre est pratique, car nous verrons d'une part que les manifestations d'hypoglycémie peuvent demeurer isolées, faisant errer le diagnostic étiologique ; d'autre part, une fois pratiquée l'exérèse complète de la tumeur, le syndrome d'hypoglycémie disparaît, pour ne reparaître, éventuellement, qu'à la récurrence de la néoplasie. Ainsi le malade se trouve doublement menacé : par les accidents hypoglycémiques, dont on connaît les dangers vitaux, par le processus tumoral lui-même qui méconnu peut atteindre le stade de l'inopérabilité.

Au seuil d'une carrière que nous voulons consacrer essentiellement à la clinique, et plus particulièrement à l'endocrinologie, c'est donc surtout l'aspect pratique du problème qui retiendra notre attention. Toutefois, pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, nous avons établi le plan de travail suivant :

après un historique, qui rappellera quelques dates, quelques noms, quelques faits qui émaillent ces trente dernières années d'acquisitions se rattachant aux tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques, nous en aborderons l'étude clinique, la symptomatologie, le syndrome biologique, l'évolution, et aussi les perspectives offertes par une thérapeutique appropriée : l'exérèse aussi précoce et aussi totale que possible de la tumeur responsable ;

nous verrons ensuite les aspects anatomopathologiques, tant topographiques et macroscopiques, qu'histopathologiques, des tumeurs hypoglycémiantes non pancréatiques;

un chapitre enfin sera consacré à la pathogénie, dont nous avons déjà dit les incertitudes; deux explications au moins paraissant satisfaisantes pour rendre compte des faits observés.

Tel est le modeste travail que nous nous proposons d'entreprendre, en lui demandant le haut patronage de Monsieur le Professeur L. de GENNES, qui a donné à l'Ecole Française d'Endocrinologie l'essor que tous, dans notre pays et à l'étranger, sont unanimes à reconnaître et à admirer .

II. HISTORIQUE

-:-

Il est fort probable que des cas d'hypoglycémie par tumeurs extra-pancréatiques ont été observés depuis longtemps déjà, mais sans que la cause réelle du syndrome ait été précisée. D'après les recherches que nous avons pu effectuer dans la littérature médicale mondiale, c'est en 1930 que fut publiée l'observation princeps de DOEGE sous le titre de " Fibrosarcoma of Mediastinum ", dans les Annals of Surgery. Cortes la même année 1930, ANDERSON rapportait un cas d'hypoglycémie mortelle par tumeur surrénalienne, mais le fait n'avait rien de surprenant. Dans le cas de DOEGE au contraire, la nature histopathologique et la localisation de la tumeur ne faisait pas prévoir une responsabilité dans les accidents pré-opératoires : symptomatologie psychiatrique à type maniaque. L'exérèse d'un volumineux fibrosarcome médiastinal devait faire cesser et l'hypoglycémie et ses manifestations maniaques. De tels faits ont été depuis illustrés à plusieurs reprises, en particulier par J.E. HOWARD qui en 1955 rapportait un cas de récurrence des symptômes trois ans après l'exérèse de la tumeur, c'est à dire lors de sa reconstitution.

Si le cas d'ANDERSON nous paraît moins intéressant, puisqu'il concerne une locali-

sation surrénalienne de la tumeur hypoglycémiant, cet auteur n'en cite pas moins un travail de SHIELDS WARREN consacré à certaines tumeurs expérimentales du Rat, susceptibles de sécréter des substances "insulin-like" ; aussi bien que non pancréatiques, ces tumeurs sont elles dites par SHIELDS WARREN "insuloïde".

Puis en 1942 nous avons trouvé la publication du cas de H.A. ARKLESS, qui décrit la coexistence d'un rhabdomyofibrome diaphragmatique, d'un sarcome rétropéritonéal et d'une hypoglycémie idiopathique.

SILVIS et SIMON, en 1956, disposent d'assez d'éléments anatomocliniques pour publier une étude d'ensemble sur l'hypoglycémie grave qui coexiste avec certaines tumeurs non pancréatiques. L'année 1957 devait apporter plusieurs observations de ce type :

celles de SCHOLZ, tumeur fibrogénique et hypoglycémie associées

celle de KIPFER, relative à une tumeur maligne abdominale, non pancréatique, dominée par un syndrome d'hypoglycémie spontanée ;

celle de HOLTEN, sarcome fusicellulaire extra-pancréatique avec crise hypoglycémiques graves.

Ce sont des mésothéliomes malins avec hypoglycémie qui sont étudiés par NESBITT et collaborateurs en 1958. KUHLEIN et MEYTHALER, toujours en 1958, apportent une observation personnelle, et disent en avoir trouvé 24 dans la littérature antérieure à cette date. J.T. AUGUST et HIATT attribuent à un fibro - sarcome non pancréatique, une activité insulinique. C'est un

sarcome de type cellulaire mésothélial et de siège abdominal qu'ont observé SELLMAN et PERKOFF, avec une symptomatologie d'hypoglycémie spontanée (1959). ROSSMANN la même année a suivi une hypoglycémie provoquée par un neurofibrosarcome médiastinal, PEDERSEN, toujours en 1959, parle de fibrosarcome massif, de mésenchymome, donnant lieu à des accidents d'hypoglycémie. NEVIUS enfin discute de la pathogénie des hypoglycémies contemporaines de mésothéliomes et de thécomes non ovariens. Deux cas de tumeurs mésodermiques non pancréatiques à expression hypoglycémique sont encore décrits par D.R. MILLER. HOWARD a suivi une observation de syndrome hypoglycémique, de virilisation, et d'hémangiopéricytome rétropéritonéal. MEYER-HOFFMANN en 1960 collationne 27 cas antérieurement publiés. Mac NAUGHTON constate qu'un léiomyosarcome rétropéritonéal a pu déclencher des phénomènes d'hypoglycémie ; dans le cas de B.W. VOLK, la tumeur responsable était un sarcome fusicellulaire abdominal.

1961 : THOMAS ROGERS à propos d'observations personnelles, collationne 25 cas publiés avant lui ; il insiste sur la nature fibrogène et le volume important des tumeurs hypoglycémiantes. WHITNEY décrit un fibrosarcome rétropéritonéal, SCHMIDT une tumeur intrathoracique, PAULSON un mésothélioma issu de la cavité pleurale. BARJON pense que seules les tumeurs mésenchymateuses sont hypoglycémiantes : EVEN en 1961 fait de la question une étude d'ensemble.

L'année 1962 nous apporte encore un cas américain de mésthéliome fibreux, l'hypoglycémie s'exprimant par une psychose avec coma (GARFIELD) ; de COSTER et ses collaborateurs ont suivi l'évolution d'une tumeur intrathoracique hypoglycémiante.

Enfin en 1963 L. LEGER, Ch. SORS, C. DUBOST et leurs collaborateurs à propos d'observations personnelles, font le point des hypoglycémies provoquées par les tumeurs mésoenchymateuses extra-pancréatiques.

Il semble que depuis que les cliniciens sont mieux avertis du syndrome, celui-ci se multiplie, ou, plus exactement les cas en sont reconnus, recueillis et décrits. Toutes ces observations ont des points communs : tumeur volumineuse, de localisation abdominale ou thoracique, syndrome d'hypoglycémie que n'expliquent pas des causes pancréatiques, hépatiques, surrénaliennes, ou hypophysaires. Les cellules sont très développées avant que n'apparaisse l'hypoglycémie, et leur poids va varier entre 400 et 5.000 grammes, le type histologique fusocellulaire prédomine, encore que des fibrosarcomes aient été observés. On parle de mésothéliomes, de fibromes, de fibrosarcomes, de tumeurs fibrinogènes, comme nous le verrons en détail plus loin à propos de l'étude anatomopathologique et histologique de ces curieuses néoformations.

III. ETUDE CLINIQUE

-:-

Nous voudrions tout d'abord résumer quelques observations particulièrement typiques de tumeurs extra-pancréatiques hypoglycémiantes, ce qui nous permettra ensuite de faire une manière de synthèse concernant la symptomatologie clinique, le syndrome biologique, l'évolution et le pronostic spontané et thérapeutique - chirurgical - de ces lésions.

Voyons tout d'abord le cas de GARFIELD et BELCHER qui concerne un mésothélioma intra-abdominal responsable d'une hypoglycémie grave s'exprimant elle-même par un syndrome psychique et un coma. Le malade, un homme de 34 ans est vu pour des épisodes de confusion mentale, de perte de conscience troubles apparus au réveil et semblant en tous points primitifs. Un examen systématique révèle la présence d'une masse volumineuse remplissant la partie inférieure de l'abdomen, et remontant jusqu'à l'ombilic ; elle avait la fermeté et l'importance d'un utérus gravide de 5 mois. Elle était nettement distincte de la vessie et de la prostate. Les divers examens biologiques et radiologiques se montrèrent par ailleurs normaux. On prélève du sang pour une détermination glycémique et on injecte une solution de glucose à 50% par voie veineuse ; le retour de la conscience est immédiat et en quinze minutes la parole et les réponses

sont normales. On sut alors que la glycémie était à 30 mg pour 100 ml. On surveilla donc le régime et la glycémie, et une épreuve de la tolérance au glucose montra l'absence de réponse hypoglycémique. Ce qui fut confirmé par l'injection de 0,05 Unités d'insuline par kg de poids du corps. Après une minutieuse préparation, le malade est opéré et la masse tumorale abdominale excisée ; elle pesait 1 500g et avait le volume d'un cerveau humain, friable, lobulée. Microscopiquement, il s'agissait de cellules spinoïdes au cytoplasme mal défini, aux noyaux vésiculaires, ronds ou ovoïdes. Le diagnostic histologique a été : mésothélioma fibreux. Les suites ont été simples, et les épreuves de tolérance au glucose et à l'insuline ont donné des réponses normales. Nous verrons plus loin, à propos de la pathogénie, que l'extrait tumoral pas plus d'ailleurs que le plasma du malade, ne possédaient une activité insuline-like accrue.

L'observation de P. BARJON concerne une femme de 77 ans hospitalisée d'urgence en état de confusion mentale, avec une hémiparésie : toute cette symptomatologie neuropsychique disparaît immédiatement lors de l'injection intra-veineuse de 30 cm³ de solution glucosée hypertonique. De même, un épisode d'agitation confusionnelle et de coma stertoreux avec hémiparésie disparaît à l'injection de glucose. On porte donc le diagnostic d'encéphalopathie hypoglycémiant. Depuis deux mois la malade a eu des crises sudorales nocturnes, correspondant à un régime alimentaire restrictif pour hypertension artérielle. L'examen clinique révèle alors un hippocratisme digital important aux doigts et aux orteils, une matité thoracique postérieure gauche, dans l'espa-

ce de Traube également, la pointe du coeur déplacée battant derrière le sternum. Les clichés thoraciques révèlent une opacité homogène occupant la base de l'hémithorax gauche et remontant jusqu'au sixième espace intercostal. Opacité qui sur les clichés de profil apparaît surtout antérieure. On discute du diagnostic de fibrome thoracique hypoglycémiant. Des tomographies confirment le siège intra-thoracique de la masse, l'étude du métabolisme glucidique confirme les anomalies dans le sens d'une hypoglycémie de base, et d'une absence de réponse d'hyperglycémie normale, lors d'épreuves d'hyperglycémie à l'ACTH en perfusion de 15 mg en huit heures, lors de l'hypoglycémie insulinique, après 5 unités intra-veineuses lors de l'hypoglycémie provoquée par 8 g de leucine par voie buccale. On décide alors d'une thoracotomie exploratrice qui fait apparaître une masse tumorale libre dans la cavité pleurale. L'incision de la capsule étant très hémorragique, on se borne à faire une biopsie. Mais la malade meurt brusquement à la douzième heure post-opératoire. La masse est entièrement constituée par un tissu mésenchymateux très riche en cellules à disposition fasciculée, sans anomalie nucléaire ni mitose, pauvre en réticuline : c'est l'aspect histologique d'un fibrome jeune. L'examen biochimique du tissu tumoral a donné : absence de glycogène, présence d'acide lactique, 1 mg, 45 par gramme de tissu, 6,77 g au total. L'activité hypoglycémiante fixée par la méthode de la consommation de glucose du tissu adipeux épididymaire du Rat (BIEGELMANN, de Los-Angeles) a été de 10 micro-unités d'insuline pour 100 mg de tissu tumoral, soit 4,6 unités d'insuline pour la tumeur en entier.

L'observation de J.C. THOMAS ROGERS est celle d'une femme de 64 ans, hospitalisée pour des épisodes de perte de conscience coïncidant avec le traitement d'une hypertension. Des paralysies transitoires droites et des absences renouvelées ont chaque fois cédé à la prise de jus d'orange. La malade a maigri de 21 kg en un an. On décèle une masse volumineuse fixée dans le petit bassin et remontant au delà de la symphyse, rendant tout cathétérisme urétéral impossible. Il existait une pyurie modérée. Les clichés montrent la présence d'une masse rétropéritonéale pelvienne et abdominale inférieure, transparente. A l'intervention, celle-ci apparaît d'un diamètre de 20 cm, de siège pelvien gauche profond, vascularisée, fixée aux structures pelviennes. On réussit une exérèse par fragmentation de la tumeur. Celle-ci, d'un poids de 1750 grammes est difficile à classer histologiquement: il semble bien qu'il s'agissait d'un mésothéliome fibreux de faible malignité. Le titrage biologique du tissu tumoral montra l'absence d'activité insulinique.

H.W. SCHMIDT et K. SCHURHOLZ ont rapporté le cas d'un homme de 62 ans présentant de graves accidents hypoglycémiques. Au cours d'un de ces épisodes, la glycémie fut déterminée: elle était à 0,34 g. Par ailleurs, le malade était porteur d'un neurofibrome intra-thoracique; après l'ablation de celui-ci, tous les accidents ont disparu, comme le prouve une surveillance prolongée actuellement depuis deux ans et demi. La glycémie a été vérifiée plusieurs fois et elle a toujours été trouvée normale, même après une période de jeûne de 24 heures. L'extrait de tissu tumoral n'a provoqué expérimentalement chez l'animal aucun accident hypoglycémique.

Aussi l'enchaînement des faits entre la tumeur extrapancréatique et l'hypoglycémie nettement en rapport avec elle reste donc inexpliqué.

A. de COSTER et ses collaborateurs, de Bruxelles, ont décrit un malade de 67 ans présentant une tumeur fibro-sarcomateuse de l'hémithorax droit et dont l'existence était connue depuis l'âge de 20 ans. Ce n'est cependant que depuis peu que sont survenues les complications hypoglycémiques. L'exploration du métabolisme glucidique n'a pas permis d'élucider le problème de l'étiologie des accidents glycémiques. Toutefois elle a permis d'exclure un mécanisme possible souvent invoqué: une augmentation du processus d'assimilation du glucose, lequel était normal.

G. MEYER-HOFFMANN et ses collaborateurs ont réuni 27 observations publiées antérieurement à 1960 et concernant des hypoglycémies graves progressives associées à des tumeurs de localisation extra-pancréatique, ils y ajoutent un cas personnel dans lequel une tumeur ovarienne avait donné lieu à des métastases multiples, mais dont aucune n'occupait le pancréas. Il n'y avait d'ailleurs aucune altération des îlots de Langerhans. Peut-être cette tumeur était-elle hypoglycémiante parce qu'elle fabriquait une substance insuline-like, ou même de l'insuline: ce qui n'a d'ailleurs pas pu être démontré. Le cours inexorable de l'affection n'a pas été modifié par l'administration d'alloxane à haute dose.

KUHNLEIN en 1958 avait collationné 24 cas de tumeurs hypoglycémiantes extra-

pancréatiques connues dans la littérature ; il en a ajouté une autre, une tumeur corticosurrénale, avec troubles hypoglycémiques datant de loin. Seul le volume de la tumeur l'a fait reconnaître. L'intervention n'a pas permis d'enlever la tumeur en totalité ni d'éviter une issue rapidement fatale. Pourtant, cette observation est intéressante par le fait que le tissu tumoral contenait une substance qui a eu chez l'animal une action comparable à celle de l'insuline. De telles tumeurs, qui histologiquement sont douées d'un grand polymorphisme, auraient un potentiel sécrétoire qui rendrait compte de la nature des ces complications hypoglycémiques.

C. HOLTEN a suivi une malade de 49 ans chez qui on retire une volumineuse tumeur rétropéritonéale entraînant une perforation du côlon ascendant : histologiquement, il s'agissait d'un sarcome fusicellulaire. Cinq ans plus tard, on constate une forte hépatomégalie, s'accompagnant de petites crises d'hypoglycémie renouvelées ; six mois plus tard apparaît un coma hypoglycémique traité avec succès par l'injection intra-veineuse de dextrose. Un an après, nouveau coma hypoglycémique sur lequel le traitement cortisonique n'a pas d'effets nets. Le malade devait mourir 18 mois après le début des crises hypoglycémiques graves, et sept ans après l'exérèse de la tumeur primitive. A l'autopsie, on devait trouver de multiples métastases hépatiques de même nature histologique que la tumeur primitive. HOLTEN rapproche son cas de ceux de SKILLERN. Chez ces deux malades, il existait des tumeurs simulant le sarcome spino-cellulaire en entraînant des manifestations

d'hypoglycémie grave. Dans ces trois cas, en effet, les tumeurs primitives ne possédaient qu'un potentiel minime de malignité. L'analogie histologique avec le sarcome, le fait que ces tumeurs doivent produire une substance hypoglycémiant, enfin leur volume, tout incite HOLTEN à faire de ces cancers hypoglycémiant une catégorie à part. Il serait utile de préciser la teneur en insuline de ces néoformations.

D.R. MILLER et BOLINGER ont pu réunir en 1959, quinze observations antérieurement publiées et concernant des tumeurs mésodermiques non pancréatiques et hypoglycémiantes. Ils y ajoutent deux cas personnels, celui d'une femme de 59 ans et d'un homme de 73 ans, avec une symptomatologie en tous points superposable à celles des observations précédemment décrites. Une pancréatectomie distale pratiquée chez les deux malades de MILLER n'a pas fait disparaître les accidents d'hypoglycémie. Chez l'homme, on découvrit une volumineuse tumeur pelvienne non extirpable, et la mort survint des suites des complications de cette grosse tumeur mésodermique sarcomateuse pelvienne, qui intéressait la région prostatique. Chez la femme, par contre, il fut possible d'extirper totalement un mésothéliome fibreux diaphragmatique, très volumineux lui aussi, et d'obtenir la guérison complète des phénomènes hypoglycémiques. Des tests sur l'activité insulinique du tissu tumoral ont été faits dans les deux cas. Chez l'homme, il est possible que l'autolyse post mortem ait empêché cette activité insulinique tumorale. Chez la femme par contre, une activité insulinique fut constatée, ce qui incite à admettre la théorie d'une production de subs-

tance insuline-like par la tumeur.

PEDERSEN et LUND ont rapporté le cas d'une femme de 71 ans présentant la triade de WILSON caractéristique de crises d'hypoglycémie, et des altérations électro-encéphalographiques nettes. Tous les symptômes disparurent après l'ablation d'une tumeur rétropéritonéale pesant 1010 grammes. On ne trouva pas d'insuline dans le tissu tumoral. PEDERSEN a pu réunir douze cas antérieurement publiés et bien étudiés : les tumeurs pesaient entre 700 et 4 700 grammes, avaient un siège soit rétropéritonéal, soit, moins souvent, immédiatement sus-diaphragmatique ; histologiquement, il s'agissait de fibrosarcomes de faible malignité. Le pancréas a toujours été trouvé normal. Si le mécanisme pathogénique demeure obscur, toujours est-il que ce n'est qu'après avoir atteint un certain volume que les tumeurs provoquent l'hypoglycémie, peut-être en produisant une substance insuline-like.

L. LEGER, tout récemment, a apporté un nouveau cas de tumeur mésenchymateuse de siège endothoracique, et créant un syndrome hypoglycémique. Cet auteur a collationné 39 cas publiés de tumeurs mésenchymateuses hypoglycémiantes, dont douze de topographie thoracique.

Une malade de 54 ans est hospitalisée pour troubles psychiques ; puis elle fait un épisode comateux au cours duquel on découvre une hypoglycémie à jeun de 0.28 g, ce qui explique les troubles psychiques renouvelés. Par ailleurs, on avait découvert fortuitement, vingt années plus tôt, une tumeur thoracique pariétale droite,

rétro-mammaire, du volume d'une orange, de consistance très dure. Sur les clichés, on constate alors que la tumeur est également endothoracique, et qu'elle occupe, de face et de profil, toute la partie moyenne du champ pulmonaire. Des biopsies du prolongement extra-thoracique donnent un aspect histologique de tumeur conjonctive bénigne de type fibroblastique. Pourtant la répétition des accidents hypoglycémiques à jeûn fait envisager une cause pancréatique, adénomateuse ; les troubles psychiques comportent de la confusion mentale, avec somnolence marquée et sueurs, tous signes apparaissant surtout le matin à jeûn. La glycémie à jeûn est à 0,39 g ; l'hyperglycémie provoquée donne paradoxalement un pic élevé ; l'hypoglycémie provoquée fait tomber la glycémie à 0,21 g avec apparition de coma en fin d'épreuve. Le test au tolbutamide enfin est en faveur d'une hypoglycémie de cause organique.

L'absorption de morceaux de sucre, l'injection intra-veineuse de sérum glucosé hypertonique, jugulent ou préviennent les malaises. Devant l'aggravation des accidents, on pratique une exploration du pancréas, trouvé en tous points normal, en dehors d'une discrète polynésie endocrine. La biopsie hépatique est, elle aussi, normale. Une spléno pancréatectomie gauche n'entraîne qu'une amélioration très transitoire. On procède donc à l'ablation de la tumeur thoracique, qui pèse 1100 g avec consistance non uniforme, molle par endroit, gélatiniforme ou forme ailleurs, irrégulièrement lobulée à la coupe, histologiquement, c'est un mésothéliome bénin. Son étude histochimique devait établir la présence d'une

sécrétion tumorale ayant les mêmes caractéristiques que l'insuline.

Si maintenant nous essayons de synthétiser la symptomatologie clinique de ces tumeurs, nous voyons tout d'abord qu'elles sont observées dans les deux sexes, sans prédominance particulière ; à tous les âges entre 16 et 82 ans, avec cependant un maximum de fréquence entre 41 et 50 ans.

Il est exceptionnel que les signes tumoraux aient ouvert la scène : nous n'avons retrouvé cette précession que dans le cas princeps de DOEGE où le diagnostic d'hypoglycémie n'avait pas été fait, et dans celui de ZOLLNER. Dans tous les autres cas, ce sont les manifestations hypoglycémiques qui apparaissent d'emblée, parfois avec un caractère dramatique, toujours avec une symptomatologie neuropsychiatrique donnant lieu assez souvent à des erreurs de diagnostics. On pense, au début, soit à une psychose essentielle, soit encore à des accidents cérébrovasculaires, d'autant plus qu'une hémiplégie est possible. Mais la répétition des manifestations, leur horaire, de préférence à jeûn, le matin ou loin des repas, l'heureuse et spectaculaire influence de la prise d'aliments, de sucre, de l'injection de glucose, finissent par établir la relation entre hypoglycémie et syndrome neuropsychique. Mais il faut la découverte de la tumeur pour que le diagnostic étiologique complet soit porté. Or même découverte une tumeur abdominale ou thoracique, on peut continuer à incriminer un adénome pancréatique. La tumeur mésentérique a parfois été découverte lors d'une laparotomie exploratrice entreprise pour

rechercher l'adénome langerhansien, comme dans le cas de SCHOLZ, dans celui de HINES, de NESBITT, de PEDERSEN. L'attention est tellement centrée sur le pancréas qu'on a pu voir, comme dans l'observation de ANDREW, d'abord une laparotomie exploratrice, et ensuite, et seulement, la thoracotomie pour fibrosarcome thoracique.

Parfois aussi, des signes tumoraux sont appréciables cliniquement, par la perception d'une masse abdominale à la palpation, par une matité thoracique circonscrite, et surtout par les clichés radiologiques. Mais même reconnue la tumeur, la responsabilité de l'hypoglycémie ne lui est pas toujours d'emblée accordée. Ajoutons que devant la multiplication des cas récemment rapportés, ces hésitations sont de plus en plus rares, si même elles se produisent encore.

Quant au syndrome biologique, il est absolument pathognomonique : la glycémie à jeûn est surtout basse, ce qui représente un élément décisif en faveur de la nature organique - et non fonctionnelle - de l'hypoglycémie, élément qui appartient à la triade de WHIPPLE :

crises neurologiques ou troubles gastro-intestinaux à jeûn, hypoglycémie, constante, stable,

disparition des symptômes après ingestion de glucose.

Mais il ne suffit pas de constater cette hypoglycémie statique ; il faut encore en préciser les caractères dynamiques par des épreuves fonctionnelles. On peut être surpris de constater que celles-ci n'ont

été faites que dans un tiers seulement des observations. Pourtant, les réponses sont intéressantes encore que variables:

Les courbes d'hyperglycémie provoquée, si elles ont pu être normales dans trois cas, ont été de type para-diabétique dans cinq cas. Un régime riche en glucides ne modifie pas les réponses. L'épreuve d'hyperglycémie adrénalinique est rarement pratiquée. Elle ne donne pas d'hyperglycémie et même parfois l'injection d'adrénaline est suivie d'hypoglycémie. Chaque fois qu'elle a été pratiquée, l'épreuve au glucagon a été normale. La glycémie provoquée dans l'épreuve à la leucine n'a pas été nette. L'épreuve d'hypoglycémie provoquée, faite par LEGER a été nettement positive. En somme on peut dire que les divers résultats signalés dans les observations sont très hétérogènes. Parfois, on a bien les réponses propres à un hyperinsulinisme organique; mais souvent aussi, les résultats sont normaux. Mais il existe des cas dans lesquels l'ensemble des explorations du métabolisme glucidique est en faveur d'une hypoglycémie hyperhormonale. On peut donc prévoir la multiplicité des mécanismes physiopathologiques qui, d'une tumeur extra-pancréatique, vont aboutir à un syndrome d'hypoglycémie. Cette diversité est d'ailleurs logique si l'on pense que la tumeur hypoglycémisante peut occuper des topographies très différentes, intra-abdominales, endothoraciques; qu'elle peut aussi affecter des types histologiques variables sur lesquels nous reviendrons à propos de l'anatomopathologie, mais qui, disons-le d'emblée, peuvent être malins ou bénins.

Cette diversité va se retrouver dans les

formes évolutives et le pronostic. En effet, de deux choses l'une :

- ou bien la tumeur est découverte à temps, avant que les phénomènes hypoglycémiques n'aient pris une gravité intense, ou n'aient emporté le malade ; ou bien elle reste méconnue, et c'est à la vérification anatomique qu'elle est constatée ;

- ou bien la tumeur découverte est opérable, extirpable en totalité, et avec elle disparaissent les complications hypoglycémiques : c'est la guérison complète, et durable dans la mesure où la tumeur ne récidivera pas ; ou bien elle est inopérable, et il faut poursuivre le traitement symptomatique de l'hypoglycémie ; et le malade sera emporté soit par l'aggravation du trouble métabolique, soit par l'extension tumorale.

Cependant il faut aussi compter avec les tumeurs extirpables, mais qui comptent cependant des décès post-opératoires par hypoglycémie comme dans le cas de NESBITT, par insuffisance cardiaque.

Chez les malades ayant pu être radicalement opérés de leur tumeur hypoglycémiante, les suites éloignées sont également variables. L'hypoglycémie dès l'intervention, disparaît avec une courbe d'hyperglycémie provoquée redevenue ou non normale. On a pu penser que la persistance d'une courbe paradiabétique chez les opérés provenait d'une inhibition pancréatique secondaire à l'inondation de l'organisme par la sécrétion hypoglycémiante de la tumeur.

Il existe, parmi les cas publiés, des

exemples non rares de décès (sept au total) survenus après l'exérèse de la tumeur, dans des délais variant entre trois mois et dix ans. Cependant tous ces cas ne relèvent pas de rechute glycémique laquelle n'a été notée que quatre fois, par suite de métastases, de récurrence de la tumeur. Mais il existe aussi des cas dans lesquels, malgré les métastases, malgré la reprise tumorale, il n'y a pas eu de nouveau syndrome hypoglycémique.

L'évolution n'est pas particulièrement bénigne lorsque la tumeur est de nature bénigne. Sur 5 cas de cette catégorie, trois seulement ont été opérés, avec disparition de l'hypoglycémie ; SECKEL cite un malade succombant à l'hypoglycémie et n'ayant pu être opéré. On peut conclure à la sévérité de l'évolution, que la tumeur soit bénigne ou maligne. Car son volume rend toujours son exérèse difficile. Lorsque la lésion est maligne, et malgré un faible potentiel évolutif, des métastases se produisent toujours, parfois très tardivement. Un fait demeure : le rapport entre tumeur et hypoglycémie disparition de l'hypoglycémie à l'exérèse tumorale, retour lors de récurrences ou d'extensions métastatiques.

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

-:-

BARJON sur 38 cas en 1961, LEGER sur 39 cas en 1963, répartissent de façon analogue la localisation de la tumeur: hypoglycémiante, toujours unique, toujours volumineuse: dans II cas, nous trouvons un siège endo-thoracique, la tumeur se développant aux dépens de la plèvre pariétale, du diaphragme, ou même du poumon. Mais son origine exacte est le plus souvent difficile à préciser;

dans 15 cas, nous trouvons un siège rétro-péritonéal, avec parfois des connexions rénales obligeant à une néphrectomie comme dans le cas de DUNCAN, de HINES, de STAFFIERI; ou proche de la surrénale (HOWARD), voire rétropancréatique comme dans les cas de SKILLERN, de PORTER et FRANZ, enfin en rapports étroits avec la vessie (MAC NAUGHTON, NEVIUS), avec le sacrum (HOWARD), avec le côlon descendant (HOLTEN);

dans 12 cas, nous trouvons un siège intra-péritonéal, la tumeur envahissant le péritoine, atteignant, ou non, un organe donné, foie, grêle, utérus. MILLER a décrit une tumeur intra-pelvienne.

Toutes les tumeurs sont volumineuses, leur poids, toujours supérieur à 700 g, atteint 1 000, 2 000 grammes et l'on a même cité une tumeur pesant 20 kg.

Macroscopiquement, la tumeur est souvent encapsulée, jaunâtre, blanchâtre, généralement richement vascularisée, ce qui en complique notablement l'exérèse. Parfois, la tumeur est nodulaire, ou encore ne porte qu'un seul nodule. A la coupe, la tumeur est ferme, avec parfois des calcifications, une structure macroscopique souvent hétérogène, zones ramollies et zones fermes alternant sous une même capsule. MILLER parle d'îlots de nécrose, de dégénérescence kystique.

Reste le problème de l'histologie : l'aspect bénin des tumeurs hypoglycémiantes non pancréatiques existe, encore que moins fréquent que l'aspect malin. C'est ainsi que sur 37 cas, nous trouvons six fois seulement une tumeur bénigne. Ce sont alors des mésothéliomes, des neurofibromes, des fibromes. Mais le diagnostic histologique établit le plus fréquemment un aspect malin, d'ailleurs variable :

huit fois, l'anatomopathologiste parle de sarcome à cellules fusiformes, 10 fois de fibrosarcomes ; une fois encore, celui de KIPFER, concerne un fibrosarcome à cellules rondes.

La différenciation est plus poussée dans d'autres cas, où l'on décrit des liposarcomes, des léiomyosarcomes, des neurofibrosarcomes, un hémangiopéricytome, comme dans le cas de J.W.HOWARD. MILLER, lui, parle de tumeur mésodermique maligne de nature indéterminée.

Dans pratiquement toutes les descriptions histologiques il est fait mention de cellules fusiformes à noyau ovoïde, à cytoplasme clairsemé.

Les colorations spécifiques montrent l'habituelle rareté des fibres collagènes et de réticuline. La structure histologique a pu dans certaines descriptions anatomopathologiques varier suivant les zones tumorales: dans les parties fermes de la tumeur, on trouve une certaine abondance de tissu collagène, et dans les régions plus molles, le tissu tumoral est plus richement cellulé. Enfin, outre les cellules fusiformes et dans leur voisinage, certains auteurs ont signalé des cellules rondes, pauvres en cytoplasme, sans fibrille intercellulaire, dont il est difficile d'interpréter la signification.

Il semble qu'on puisse schématiser comme suit les caractères habituels de la tumeur hypoglycémiant extra-pancréatique:

tumeur toujours unique, même s'il s'agit d'un sarcome; tumeur toujours volumineuse, de siège abdominal ou thoracique d'aspect histologique constant: cellules vaguement fusiformes à noyau arrondi ou ovoïde, pauvres en chromatine, mêlées à des plasmocytes, à des cellules globuleuses, coexistant avec des formations pseudo-adénoïdes contenant une substance hyaline; plages de transformation collagène, zones ramollies répondant à des suffusions oedémateuses; irrégularités nucléaires, quelques mitoses enfin, sans anomalies nucléaires caractérisées.

Les tumeurs endothoraciques, parfois appelées fibro-sarcomes, paraissent surtout être des mésothéliomes bénins volumineux, ces sarcomes géants de KLEMPERER. Les formes malignes sont représentées par des fibrosarcomes abdominaux rétropéritonéaux, par quelques tumeurs d'origine mésenchymateuse telles les

dysgerminomes ovariens, ou certains carcinomes corticosurrénaux.

Enfin, selon L. LEGER, d'autres tumeurs font partie du groupe de ces tumeurs fibrogéniques lentement évolutives, éventuellement récidivantes pour lesquelles, pourtant, les critères de malignité sont difficiles à établir. Aussi STOUT leur refuse la dénomination de fibrosarcome.

J.C. THOMAS ROGERS en 1961 a réuni 26 observations publiées, y compris son cas personnel, et constate qu'une localisation rétropéritonéale, pelvienne et abdominale, est présente dans dix cas. Chez huit malades, la tumeur primitive était endothoracique. Des huit cas restant, on trouve trois fois une localisation péritonéale primitive, une fois une localisation hépatique, une fois un siège endo-abdominal et une fois une localisation utérine. Toutes ces tumeurs étaient histologiquement malignes et aucune ne contenait de cellules insulaires.

En nous appuyant sur les éléments fournis par la clinique puis par l'anatomopathologie et l'histologie, essayons maintenant de comprendre par quel mécanisme pathogénique ces volumineuses tumeurs, de siège et de nature histologique pourtant variables, sont susceptibles de réaliser un unique syndrome, celui d'une hypoglycémie spontanée.

ETUDE PATHOGENIQUE

:-:

On avait primitivement pensé que les tumeurs extrapancréatiques hypoglycémiantes n'étaient pas directement responsables de la symptomatologie observée, mais qu'elles étaient contemporaines encore qu'indépendantes, d'adénomes ou d'hyperplasies diffuses du tissu langerhansien pancréatique. Chaque fois que le pancréas a été exploré lors de laparotomies chez ces malades, il a été trouvé organiquement et fonctionnellement normal.

On a alors pensé à une inclusion ectopique de tissu insulaire fonctionnel dans ces formations tumorales. Mais les résultats des examens anatomopathologiques permettent ici encore de répondre par la négative.

Force était donc de considérer le tissu tumoral lui-même responsable de l'hypoglycémie; ce qui pouvait être réalisé par deux mécanismes distincts:

- ou bien la tumeur, très volumineuse, fixe et consommée de grandes quantités de glucose, et ainsi appauvrit le sang: d'où hypoglycémie;

- ou bien la tumeur est par elle-même en mesure de sécréter une substance dite insuline-like, voire même de l'insuline chimiquement identique à celle qui est sécrétée par les îlots de Langerhans.

Or actuellement l'histochimie nous fournit les moyens de répondre à ces questions,

d'établir la nature insulinique d'extraits tissulaires, de constater une consommation accrue de glucose de la part de certaines tumeurs.

Des recherches ont donc été entreprises dans ces diverses directions. Or, fait curieux, elles n'ont pas abouti aux mêmes résultats, et tout se passe comme si divers mécanismes physiopathologiques étaient susceptibles de jouer en présence d'une tumeur extra-pancréatique hypoglycémiante.

Actuellement, six facteurs différents ont été proposés et discutés: certains peuvent être exclus d'emblée, d'autres semblent vraisemblables, mais ils sont inconstamment observés: c'est surtout la théorie d'une sécrétion, par la tumeur, d'une substance hypoglycémiante dite insuline-like qui a été retenue, mais elle ne vaut pas pour tous les cas.

1 - Troubles de la circulation cérébrale.
Cette pathogénie a été formulée par DOEGE. Cet auteur, qui n'envisageait que la localisation endothoracique de la tumeur, admettait que la lésion, par son grand volume, peut déplacer le cœur et entraîner des modifications de la circulation cérébrale, rendant compte des manifestations psychiques de son malade. Mais il faut retenir que l'observation princeps, qui date de 1930, n'avait pas donné lieu à la recherche d'une hypoglycémie et ce n'est que rétrospectivement que les troubles psychiques, d'ailleurs améliorés par des lavements de solution glucosée, avaient pu être rapportés à une origine glycémique. Cette explication pathogénique n'a

donc qu'un intérêt historique.

2. Action mécanique de la tumeur. Il est curieux de constater que les tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques ont toutes un très gros volume. Aussi MAC NAUGHTON, SECKEL, SELLMAN, ont-ils pensé que cette masse, par son développement, pourrait exercer un effet mécanique de compression sur le splanchnique sur le ganglion coeliaque ou sur le vague, selon sa situation endothoracique ou endo-abdominale.

La tumeur qui siège dans l'abdomen ou dans l'espace rétro-péritonéal, pourrait exercer une excitation mécanique au niveau du vague, avec pour résultat une augmentation de la sécrétion d'insuline par les îlots langerhansiens. La glycogénolyse pourrait également être réduite par le blocage de l'influx sympathique au foie. Cette hypothèse se fonde sur les travaux expérimentaux de EVANS qui avait lésé le sympathique hépatique, ce qui déclenchait l'hypoglycémie.

HAYES avait signalé une pathogénie qu'il ne retenait d'ailleurs pas et dans laquelle une ptose viscérale provoquée par la tumeur abdominale ou rétropéritonéale pouvait jouer un rôle éventuel. LAYSER a en effet montré qu'une ptose viscérale peut entraîner une hypoglycémie par la torsion de la veine pancréatico-duodénale, et hyperinsulinisme réflexe secondaire à une stase veineuse intra-pancréatique.

De tels mécanismes pourraient à la rigueur être invoqués pour les tumeurs abdominales. Mais certaines épreuves fonctionnelles ont donné des réponses en désaccord avec eux.

C'est ainsi que HAYES a constaté que le test au glucagon demeurerait normal, que SELLMAN a montré qu'il n'y avait pas augmentation du glycogène hépatique, ce qui serait le cas dans une hypoglycogénolyse. Enfin, avec les tumeurs endothoraciques, le facteur mécanique peut mal être retenu et l'on ne trouve pas d'exemples de modifications glycémiques lors de tumeurs médiastinales susceptibles d'agir sur le vague.

SECKEL a bien admis que la compression du splanchnique droit et du ganglion semi-lunaire par un volumineux fibrome du lobe droit du foie, en supprimant l'innervation sympathique de la glande, pourrait réduire la glycogénolyse. Mais nous avons vu d'une part que rien n'indique cette réduction et que d'autre part l'explication laisse en dehors d'elle les tumeurs de siège sus-diaphragmatique.

3. Sécrétion d'un inhibiteur de l'insuline. En admettant que cette sécrétion soit le fait de la tumeur, on comprendrait en effet que la destruction de l'insuline soit ralentie. Il y aurait donc hyperinsulinisme et donc hypoglycémie. Mais il faudrait pouvoir établir la présence de cet inhibiteur dans les extraits de tissu tumoral: SELLMAN s'est employé à faire cette démonstration, mais a dû reconnaître que l'activité insulinasique de la tumeur était normale.

4. Existence de tumeurs insulaires ectopiques, donc extrapancréatiques, sécrétant de l'insuline, et donc créant une hypoglycémie permanente. SKILLERN a pensé, lors de l'étude de deux tumeurs hypoglycémiantes l'une de situation endothoracique, l'autre

de siège rétropéritonéal, que ces néoformations étaient d'origine épithéliale. Elles comportaient en effet deux sortes de cellules:

- des cellules fusiformes à noyau ovale, dans les zones fermes de la tumeur;
- des cellules rondes ressemblant à des cellules épithéliales dans les zones ramollies.

Or pour cet auteur, les cellules fusiformes proviendraient de la transformation des cellules rondes, lesquelles contiennent des granulations cytoplasmiques, prenant le bleu avec la coloration de GOMORI, et proches des cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans.

Mais les autres auteurs qui ont repris la question sont arrivés à des conclusions différentes. C'est ainsi que pour SCHOLZ, les tumeurs étudiées par SKILLERN sont des tumeurs mésenchymateuses: mésothéliome fibreux thoracique, fibrosarcome péritonéal, mais dans les deux cas, rien ne vient prouver histologiquement leur origine insulaire.

L. LEGER, SORS & DUBOST ont cultivé des fragments de la tumeur thoracique qu'ils avaient suivie et excisée. Ils ont bien observé ces deux types cellulaires, cellules rondes et cellules fusiformes, les cellules fusiformes provenant de la transformation des cellules rondes. Ces auteurs ont établi le caractère chromosomique de ces cellules: en fait, disent-ils, les cellules rondes sont des cellules mésothéliales, mais la culture a montré l'absence d'image monstrueuse, ce qui confirme la nature bénigne du mésothéliome thoracique rapporté.

5. Consommation accrue de glucose par le tissu tumoral. De nombreux observateurs ont retenu cette hypothèse. WARBURG et ses collaborateurs avaient montré naguère que dans tout tissu tumoral, la glycolyse est plus intense que normalement: ce qui rend compte de la fréquente tendance à l'hyperglycémie dans ces tumeurs. Mais si la tumeur s'accroît rapidement, ou de façon prolongée, on pourrait assister à une diminution du stock en glycogène et à l'apparition d'une hypoglycémie. Certains faits d'observation sont en faveur d'une telle interprétation.

Dans le cas de AUGUST, par exemple, on a pu établir que le taux d'acide lactique dans le sang veineux du pédicule vasculaire de la tumeur était plus élevé que le taux d'acide lactique dans le sang artériel: 44,8 mg pour 100 ml pour le premier, 20,3 mg pour 100 ml pour le second. On a également constaté une lactacidémie veineuse systémique élevée, entre 16 et 30 mg par 100 ml. Dans le cas de BARJON, le taux d'acide lactique dans le sang veineux était normal mais la teneur en acide lactique de la tumeur était élevée: 6 g 77 pour une tumeur de 4.660 grammes. Il serait alors plausible d'admettre une glycolyse anaérobie intense, ce qui est confirmé par la pauvreté de la consommation en oxygène: AUGUST trouve en effet une consommation de 8 microlitres d'oxygène par gramme de tissu tumoral.

Autre argument, avancé celui-là par Mac NAUGHTON: la kaliémie de son malade était basse, à 2,8 mEq par litre; pour cet auteur, cette baisse correspondrait à un

transport du potassium dans les cellules, transport nécessité par l'intense consommation de glucose par le tissu néoformé.

Dans son observation personnelle enfin, SELLMAN trouve une teneur élevée en glycogène dans la tumeur: 1 g 5 par 100 grammes de tissu tumoral, alors que dans le sarcome expérimental du Rat, ce taux n'est que de 0,2 g par 100 g. Mêmes constatations faites par KATSCH, tandis que SELLMAN signale un taux élevé d'acides aminés.

Ces faits pourraient étayer une hypothèse intéressante s'ils étaient constamment retrouvés dans tous les cas de tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques. Mais HAYES trouve un taux d'acide lactique normal dans le sang de son malade; mais BARJON trouve que le glycogène est indosable dans la tumeur de son malade.

La thèse d'une excessive consommation de glucose par la tumeur à l'origine des faits d'hypoglycémie est donc loin d'être démontrée; mais si même on l'admet sans plus d'exigence son mécanisme restera encore controversé. Il peut en effet aussi bien se produire uniquement une glycolyse intratumorale aux dépens du glucose sanguin, qu'une accumulation initiale de glycogène dans la tumeur. S'il y avait vraiment une consommation excessive de glucose, on devrait constater une hyperplasie réactionnelle des cellules de Langerhans, et une hyperactivité insulínique du sérum: ce qui n'est pas le cas (HAYES).

Malgré certaines constatations en faveur d'une glycolyse intra-tumorale accrue, L. LEGER ne pense cependant pas qu'elle soit responsable de l'hypoglycémie, car, dit-il

in vivo les systèmes antagonistes sont suffisants pour pallier cette consommation excessive de glucose. Une preuve en est l'existence des fausses hypoglycémies constatées in vitro dans les hémopathies. LEGER a étudié la glycémie d'une malade atteinte de splénomégalie érythro-myéloïde avec leucocytose à 50.000 et l'a comparée à un sujet témoin, avec un nombre de globules blancs de 10.000: en l'absence de fluorure de sodium qui est un inhibiteur de la glycolyse, il y avait glycolyse très importante in vitro sur les sangs contenant 50.000 G.B. et chute de 100 pour 100 de la glycémie au bout de quatre heures. Par contre, pour le sang contenant 10.000 G.B. la chute de la glycémie n'a été que de 40 pour 100. On peut donc affirmer que la consommation de glucose est élevée, in vitro, dans les sangs à hyperleucocytose. Pourtant la glycémie est normale lors du prélèvement. On peut en conclure qu'in vivo, les mécanismes régulateurs assurent la constance de la glycémie, même s'il y a prolifération des éléments sanguins. Pourquoi n'en serait-il pas de même en ce qui concerne l'augmentation de la glycolyse au niveau des cellules tumorales ?

6. Sécrétion par la tumeur d'une substance hypoglycémiante, insuline-like. C'est l'hypothèse la plus séduisante, mais elle n'a pas pu être établie dans tous les cas où des preuves ont été recherchées dans ce sens.

Certes, il existe des cas dans lesquels un dosage de l'activité hypoglycémiante de la tumeur et du sérum a été entrepris par des méthodes biologiques. Mais les techniques utilisées sont diverses, aussi les résultats qu'elles apportent ne peuvent

guère être comparés entre eux.

Dans l'observation d'AUGUST, l'activité hypoglycémiant du tissu tumoral a varié selon qu'elle était déterminée sur les parties fibreuses, ou sur les portions cellulaires de la lésion. L'activité insulinique de la portion fibreuse a correspondu à 0,5 Unité d'insuline par gramme de tissu; mais seulement à 0,005 Unité d'insuline par gramme de tissu tumoral pour la portion cellulaire, en utilisant la technique de VALLANCE-OWEN sur le diaphragme de Rat. Si l'on calcule ces chiffres par rapport au poids de la tumeur, on trouve alors une activité insulinique globale de 600 unités.

MILLER, chez son premier malade, trouve un dosage biologique négatif; chez son second malade, la technique de WILLEBRAND-GELD-GROEN a donné pour les tissus tumoraux dilués un taux de 2 milli-unités par gramme, pour les tissus non dilués, de 0,025 milli-unité par gramme. Sans mentionner la technique utilisée, KATSCH donne le chiffre de 1.000 unités d'insuline par 1.000 grammes de tissu tumoral. VOLK parle d'une activité insulinique de 1,8 Unité par kg, soit 20 unités pour la tumeur. WHITNEY dit avoir eu un résultat positif. BARJON en se fondant sur la consommation de glucose par le tissu adipeux épидидymaire de Rat, trouve une activité insulinique de 10 micro-unités par 100 mg de tissu, soit un total de 4,6 unités d'insuline. Mais dans les cas de HOWARD, de KIPFER, de NEVIUS, de SECKEL, de SCHOLZ, on n'a pu mettre en évidence aucune activité hypoglycémiant du tissu tumoral. Par ailleurs, l'activité insulinique du sérum a été trouvée normale par HAYES, par SELLMAN.

S'il y a vraiment, au moins dans certains cas, une sécrétion hypoglycémiante, insuline-like, de la tumeur extra pancréatique, quelle est, alors, la nature de cette substance sécrétée ?

Dans les cas où les recherches biologiques ont été positives c'est une activité hypoglycémiante qui a été dosée et non pas l'insuline elle-même. Cette substance hypoglycémiante d'origine tumorale a, dans des expériences de MILLER, diminué le contenu en glycogène du diaphragme du Rat, ce que ne fait pas l'insuline. Ce n'est pas une insuline, mais peut-être est-ce une substance qui favorise la sécrétion insulinique pancréatique, comme le propose WHITNEY, à moins que comme le suppose VOLK, la tumeur par sa sécrétion potentialiserait l'effet de l'insuline.

SCHOLZ admet la possibilité théorique d'une sécrétion par la tumeur d'une substance inhibant l'insulinase. Mais SELLMAN a trouvé une activité insulinasique normale. HAYES pense que les acides aminés hypoglycémiants pourraient jouer un rôle important. Il écarte l'intervention de la leucine, car une épreuve à la leucine a été négative chez son malade, mais discute de l'intervention d'autres acides aminés doués d'activité hypoglycémiante, l'hypoglycine A de ROPP en particulier. Or, précisément SELLMANN a trouvé dans la tumeur de son malade une élévation de la teneur en acides aminés. WHITNEY a mesuré l'activité hypoglycémiante de la tumeur dans des conditions physico-chimiques différentes et a ainsi trouvé deux substances aux propriétés opposées: l'une qui favorise la prise de glucose par

la tumeur, l'autre qui inhibe cette prise de glucose.

Pour lui, l'action inhibitrice prédominerait d'abord et pendant longtemps, mais la production de la substance stimulante ne deviendrait suffisante qu'après que la tumeur aurait atteint un volume important.

LEGER s'attarde plus volontiers sur l'hypothèse d'une sécrétion par la tumeur d'une substance d'activité hypoglycémiante, de nature inconnue, mais capable d'entraîner des crises d'hypoglycémie graves lorsque le tissu tumoral a atteint un certain développement, donc lorsque la sécrétion aura atteint un certain volume. Dans les jours qui suivent l'exérèse de la tumeur, AUGUST constate une hyperglycémie nette pendant quelques jours: la tumeur supplérait le pancréas et entraînerait le repos fonctionnel de cette glande. Or les épreuves au tolbutamide apporteraient des éléments en faveur de cette hypothèse. Selon L. LEGER, en effet, les deux premières courbes sont pratiquement identiques, avec une chute précoce, accentuée et prolongée de la glycémie. Un tel profil est en faveur d'une hypoglycémie organique, telle, par exemple, que celle qui est provoquée par un adénome langerhansien. Puis la troisième courbe montre une chute glycémique moins nette et surtout un retour à la normale beaucoup plus rapide. En somme, la courbe est normale et rappelle celle qui est observée après l'ablation de l'adénome langerhansien. Ainsi:

- le premier test est en faveur d'une hypoglycémie organique;
- le deuxième test exclut la responsabilité du pancréas;
- le troisième test enfin apporte seul la

preuve de la responsabilité de la tumeur thoracique présente chez le malade de LEGER chez qui ces courbes ont été prises. Et cet auteur conclut qu'ainsi est apportée la preuve biologique selon laquelle, à côté des adénomes et des hyperplasies langerhansiennes, une tumeur mésoenchymateuse non pancréatique peut être la troisième cause d'une hypoglycémie spontanée.

Mais ce produit de sécrétion à propriété hypoglycémiant se semble bien avoir été objectivé par les réactions histochimiques telles que L. LEGER les a pratiquées: sur les prélèvements tumoraux fixés, l'étude de la substance intercellulaire a été faite par les techniques suivantes: recherche du glycogène par le carmin de BEST; recherches des mucopolysaccharides par l'APS, le bleu Alcian et la fuchsine paraldéhyde; détection des ribonucléines par le vert de méthyle-pyronine et la galloxyanine; recherches des groupements réducteurs par la méthode de SCHMORL; enfin, et surtout, mise en évidence de protides sulphydrilés par la technique au DDD de BARNET-SELIGMAN et par le néotétrazolium, selon la méthode de GOMORI.

Nous reproduisons textuellement les résultats de L. LEGER et ses collaborateurs car ils semblent vraiment décisifs et aussi les premiers du genre publiés:

La substance hyaline, qui semble répondre à un produit de sécrétion, est observée dans les différenciations adénoïdes creusées au sein des fascicules tumoraux et dans la paroi de nombreux vaisseaux qui irriguent la tumeur.

Cette substance ne contient ni ribonucléines

ni mucopolysaccharides. En revanche elle est riche en groupements réducteurs, et plus particulièrement en protides sulphydrilés. Or, on sait que les acides aminés entrant dans la composition de l'insuline sont précisément très riches en groupements SS ou SH, si bien que les techniques histochimiques spécifiques de mise en évidence de l'insuline au niveau des cellules B du pancréas sont précisément celles qui révèlent ces acides aminés (DDD et néotétrazolium).

Il ressort donc de ces constatations que le produit de sécrétion décelé dans cette tumeur a les mêmes caractéristiques histochimiques que l'insuline.

GARFIELD enfin a pu étudier l'activité insuline-like du sérum et du tissu tumoral prélevés chez son malade avant et après l'ablation de la tumeur. Les déterminations ont été faites par la méthode de la fixation du glucose par l'hémidiaphragme du Rat. Trois concentrations standard d'insuline ont été utilisées pour chaque titrage: 10, 100 et 1.000 micro-unités d'insuline par millilitre. Pour chacun des tests sur standard et sur échantillons de valeur inconnue, on a utilisé trois hémidiaphragmes et les résultats ont été exprimés par la moyenne des trois résultats obtenus. Le taux d'insuline présent dans les échantillons d'activité inconnue est alors déterminé par la comparaison avec la valeur des standards obtenus le même jour.

Les résultats que GARFIELD a obtenu sur l'extrait de tumeur ont été les suivants; les chiffres donnés étant la fixation de

glucose en milligrammes par gramme de muscle diaphragmatique du Rat:

la fixation par le diaphragme a donné une valeur basale de 2,84 mg;

en présence de 10 micro-unités par millilitre d'un taux standard d'insuline, la fixation a été de 4,44 mg;

la fixation a été de 6,37 mg lorsqu'on a utilisé 100 micro-unités d'insuline par millilitre.

et de 9,13 mg lorsqu'on a utilisé 1.000 micro-unités d'insuline par millilitre.

En présence de l'extrait équivalent à six grammes de tumeur la fixation a été de 3,11 mg. Ce qui paraît être analogue à la fixation de base, et donc montre l'absence d'activité insuline-like de la tumeur.

Les résultats obtenus par les titrages avec le plasma du malade avant et après l'exérèse de la tumeur ont été:

fixation de base: 3,44 mg;

fixation en présence de 10 micro-unités d'insuline: 3,67 mg

fixation en présence de 100 micro-unités: 7,03

fixation en présence de 1000 micro-unités: 8,44

La fixation par le plasma prélevé avant l'intervention a été de 5,77 mg, ce qui équivaut à environ 75 micro-unités d'insuline par millilitre;

la fixation par le plasma prélevé après l'opération a été de 4,25 mg, ce qui équivaut approximativement à 21 micro-unités d'insuline par millilitre.

La fixation de glucose enfin, étudiée avec un plasma normal et en même temps que les titrages précédents, a été de 5,4 mg,

ce qui équivaut à environ 53 micro-unités par millilitre. La marge des fixations normales établie sur 10 tests normaux différents a donné 0-70 micro-unités.

Ces résultats, qui ont montré un taux pré-opératoire de 75 micro-unités, et un taux post-opératoire de 21 micro-unités par millilitre, incitent donc à admettre que l'ablation de la tumeur a eu pour conséquence une baisse de l'activité insuline-like du plasma. Cependant la différence entre les chiffres pré et post-opératoires ne sont pas nettement significatifs, puisqu'ils se situent dans la marge des taux normaux. Aussi pour GARFIELD, on arrive à la conclusion selon laquelle il n'y avait pas d'augmentation nette de l'activité insuline-like avant l'intervention.

Et pourtant, dans ce cas comme dans les autres, la suppression de la tumeur a eu pour conséquence la disparition des phénomènes hypoglycémiques, et aussi le retour à la normale des épreuves fonctionnelles explorant le métabolisme glucidique et le comportement de la glycémie. Pour GARFIELD il est plausible d'admettre une sécrétion par la tumeur d'un acide aminé anormal ou d'une substance provoquant l'hypoglycémie par un mécanisme différent de celui de l'insuline. Il pourrait s'agir d'une diminution de la libération de glucose par le foie, sans augmentation de l'utilisation périphérique du glucose. Certes la conception selon laquelle la tumeur sécréterait une substance insuline-like ou même de l'insuline, mérite considération mais jusqu'ici les titrages biologiques et les aspects anatomopathologiques ne concordent pas toujours. Il est difficile d'expliquer pourquoi la tumeur peut être volumineuse

avant que ne se manifeste l'hypoglycémie à moins que la masse de faible activité métabolique puisse avoir atteint un grand développement avant que la production de la substance hypoglycémiante soit suffisante pour surmonter l'action des complexes enzymatiques impliqués dans le métabolisme glucidique.

En parlant d'une consommation accrue de glucose, SELLMAN cherchait à justifier le volume de la tumeur, avec déviation du métabolisme hydrocarboné dans ces tumeurs, avec pour conséquence une utilisation du glucose à des fins énergétiques et pour assurer la synthèse des acides aminés, utilisation si intense qu'elle entraîne la chute de la glycémie. Mais la teneur en glucose du foie paraît normale: et il n'est pas exclu que deux mécanismes coexistent, à savoir à la fois utilisation excessive de glucose par la tumeur et élaboration par elle d'une substance hypoglycémiante.

VI. CONCLUSIONS

-:-

I. On savait depuis longtemps que des hypoglycémies graves, dites essentielles, étaient provoquées par un adénome ou une hyperplasie diffuse des îlots de Langerhans; puis on étendit l'étiologie du syndrome aux cancers primitifs du foie, à des tumeurs surréna-liennes, testiculaires, ovariennes. Le fait nouveau encore que sa description princéps remonte à plus de trente ans, concerne les hypoglycémies des tumeurs mésenchymateuses, de localisation intra-abdominale, rétropérito-néale ou endo-thoracique. Depuis 1930, une quarantaine de cas ont été publiés.

II. La symptomatologie est dominée par les complications neuro-psychiques de l'hypogly-cémie; dans un certain nombre de cas la tumeur n'est pas connue, dans d'autres, on hésite à lui attribuer la responsabilité des accidents. C'est finalement le diagnostic étiologique, hypoglycémique, des manifesta-tions psychiques, joint à la découverte d'une tumeur extra-pancréatique, qui permet d'affirmer la nature hypoglycémiante de la masse intra-abdominale ou endo-thoracique. La tumeur peut être bénigne ou maligne; le plus souvent elle apparaît de nature mésen-chymateuse et prend plus ou moins rapidement un volume considérable.

III. La pathogénie des hypoglycémies par tumeur extra-pancréatique reste controversée; on a discuté des troubles de la circulation

cérébrale, de l'action mécanique de la lésion, d'une augmentation de la consommation de glucose de la tumeur, de l'existence de tumeurs insulaires ectopiques; mais surtout, on retient la possibilité d'une sécrétion, par le tissu tumoral, soit d'une substance hypoglycémiante, à action "insuline-like", soit d'un modificateur de l'activité insulinique, à type d'insulinase. Des recherches histochimiques et biologiques ont donné dans certains cas des résultats en faveur d'une sécrétion hypoglycémiante de la tumeur, et même des signes histochimiques de la présence, dans le tissu tumoral d'une substance proche de l'insuline. Mais ces constatations sont loin d'être constantes. Il faut donc admettre notre actuelle ignorance, et peut-être aussi penser que le mécanisme physiopathologique en cause n'est pas univoque et identique pour tous les cas observés.

IV. Le diagnostic sera aussi précoce que possible, puisque l'exérèse totale de la tumeur entraîne la disparition du syndrome hypoglycémique que la récurrence ou les métastases peuvent d'ailleurs ramener.

--

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
Signé : de GENNES	Signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : JEAN ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

H.A. ARKLESS

Coincidence of rhabdomyofibroma
of diaphragm: idiopathic hypogly-
cemia and retropéritoneal sarcoma.
Bull. Med. Vet. Adm. XIX pages
225-229 oct. 1942

J.T. AUGUST, H.H. HIATT

Severe hypoglycémie secondary to
nonpancreatic fibrosarcoma with
insulin activity.
New-Engl. J. Med. CCLVIII pages
17-20 2 janv. 1958

P. BARJON, R. LABAUGE

Les tumeurs mésenchymateuses hypo-
glycémiantes
Presse méd. LXIX page 2635
25 déc. 1961

A. de COSTER, M. PAYFA, R. BELLENS,

V. CONARD, P.A. BASTENIE

Tumeur intrathoracique et hypogly-
cémie.
J. Fr. de Méd. et Chirurg. Thorac.
XVI page 191 1962

R. EVEN

Hypoglycémies et tumeurs extra-
pancréatiques.
Soc. Frse Path. Resp. 19 nov. 1961

C.R. GARFIELD, H.V. BELCHER,

J.S. SHUTTLEWORTH

Fibrous mesothelioma with hypogly-
cemia psychosis and coma.
Journ. Amer. Med Assoc. CLXXXI
pages 380-385 4 août 1962

C. HOLTEN

Hypoglycemia in sarcoma-like tumors:
case of fusicellular sarcoma with
severe hypoglycemic attacks.
Ugesk. læger CXIX pages 162-166
7 fév. 1957

J.W. HOWARD, P.L.DAVIS

Retroperitoneal hemangiopericytoma
associated with hypoglycemia and
masculinization.
Delavare Med. J. XXXI pages 29-34
fév. 1959

K. KIPFER

Spontane hypoglykämie bei Nicht-
Pankreatischen malignen Abdominal-
tumoren.
Helv. Med. Acta XXIV pages 556-560
oct. 1957

E. KUHNLEIN, M. MEYTHALER

Tumeur extra-pancréatique entraî-
nant une hypoglycémie spontanée.
Arztliche Forschung XII pages 1189-
1204 10 avril 1958

L. LEGER, Ch. SORS, Cl. DUBOST,
M. MAGDELAINE, J. LEJEUNE, E. ROSEAU,
G. LEMAIGRE

Les hypoglycémies des tumeurs mésen-
chymateuses extra-pancréatiques.
Presse méd. LXI pages 219-222
30 janv. 1963

M.C. Mc NAUGHTON, E.A.F. PRIEST

Hypoglycemia associated with
retroperitoneal leiomyosarcoma.
Lancet I pages 204-205
23 janv. 1960

G. MEYER-HOFMANN, H. SCHWARZKOP, H. HARTMANN
Spontanhypoglykämien bei extra-
pankreatischen Tumor.
Dtsch. Med. Wochen. LXXXV pages
2106-2112
25 nov. 1960

D.R. MILLER et Coll.
Hypoglycemia due to non pancreatic
mesodermal tumors: report of two
cases.
Ann. Surg. CL pages 684-695
oct. 1959

K.A. NESBITT, J.T. BOSWELL, M.A. JESUS-
GONZALES, S.S. SARKISIAN
Malignant mesothelioma associated
with hypoglycemia.
Amer. J. Clin. Path. XXX pages
148-157
août 1958

D.B. NEVIUS, N.B. FRIEDMAN
Mesotheliomas and extraovarian
thecomas with hypoglycemic and
nephrotic syndromes.
Cancer XII pages 1263-1269
nov.-déc. 1959

G.S. PAULSON, J.J. FEEHAN, R.S. WESTABY jr
Severe hypoglycemia due to meso-
thelioma arising in pleural cavity:
case report.
J. Med. Pharm. XIV pages 5-12
janv. 1961

J. PEDERSEN, F. LUND, J. RINGSTEAD
Hypoglycemia in a case of massive
fibrosarcoma (mesenchymoma).
Nord. Med. LXII pages 1642-1644
12 nov. 1959

C. ROGERS, J. HONSEWORTH

Grosses tumeurs fibroïdes et
hypoglycémies.

Journ. Amer. Med. Assoc.

CLXXVIII pages 1132-1135

23 déc. 1961.

E.M. ROSSMAN

Mediastinal neurofibrosarcoma
causing hypoglycemia.

Arch. Int. Med. CIV pages 640-
642

oct. 1959

B. SACHSSE

Endogene Hypoglykämie infolge
extrapankreatischer Tumoren

Med. Klin. LVI page 714 1961

H.W. SCHMIDT et SCHURHALOZ

Accès d'hypoglycémie par tumeur
intra-thoracique

Deut. Med. Woch. LXXXVI pages
2231-2233

17 nov. 1961

D.A. SCHOLZ, L.B. WOOLNER, J.T. PRIESTLY

Spontaneous hypoglycemia associa-
ted with fibrogenic tumor: report
of cases

Ann. Int. Med. XLVI page 796
1957

J.C. SELLMAN, G.T. PERLOFF, F.C. NULL,
J.R. KIMMEL, F.N. TYLER

Hypoglycemia associated with
massive intra-abdominal mesothe-
lial-cell sarcoma

New England Journ. Med. CCLX
pages 847-852

23 avril 1959

R.S. SILVIS, D.S. SIMON

Marked hypoglycemia associated
with nonpancreatic tumors
New England Journ. Med. CCLIV
pages 14-17
5 janvier 1956

B.W. VOLK, M.G. GOLDNER, B. WAINFIELD

Spontaneous hypotlycemia with
abdominal spindle-cell sarcoma
Geriatrics XV pages 473-479
juin 1960

J.E. WHITNEY, B.U. HELLER

Increased insulin-like activity
of serum in patient with sponta-
neous hypoglycemia associated
with retroperitoneal fibrosarcoma
Am. Journ. Med XXX pages 633-636
avril 1961.

TABLE DES MATIERES

--

	pages
I. Introduction	21
II. Historique	25
III. Etude clinique	29
IV. Etude anatomopathologique	43
V. Etude pathogénique	47
VI. Conclusions	63
Bibliographie	65
